

血压对阿尔茨海默病生理机制的影响研究

许斯贤^{1*}, 杨亿馨¹, 陈紫霞¹, 杨颖瑜¹, 王筠柠¹, 苏裕盛^{1,2#}

¹宁德师范学院医学院, 福建 宁德

²宁德师范学院毒物与药物毒理学重点实验室, 福建 宁德

收稿日期: 2022年10月9日; 录用日期: 2022年11月7日; 发布日期: 2022年11月14日

摘要

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)是最常见的散发性神经退行性疾病, 其特点为记忆力减退, 并迅速发展为人格改变和语言问题等症状, 导致丧失进行日常活动的的能力, 最终致使个体死亡。尽管在了解疾病过程方面取得了重大进展, 但确切的病理生理机制仍然难以捉摸。在治疗方面并没有存在能与之直接对应关系的药物且临床效果不显著, 因此开展非药物干预措施来改善认知功能以及延缓AD的进程至关重要, 同时做到AD的早发现早诊断早治疗。AD的发病机制是淀粉样蛋白 β (amyloid-protein β , $A\beta$)的细胞外斑块沉积过多, 微管相关蛋白tau以细丝形式在神经元内聚集, 神经炎症的诱发和自身抗体侵入脑组织等, 这些异常的生理现象均有使认知功能和记忆功能下降。根据目前相关权威的研究表明, 血压的异常是AD常见的可预防危险因素之一, 保持血压在正常区间内动态平衡与AD发生风险的降低存在一定的关系。研究表明通过控制血压动态平衡可以清除血压造成的神经炎症、减少脑血管意外和高血压的发生率、控制舒张压和收缩压的水平以及保护血脑屏障, 这些方面在预防和改善认知功能上具有非常重要的作用。因此, 控制血压动态平衡被认为是临床前、中和后期对AD的治疗与预防措施, 定期进行血压检测具有一定程度的推广意义。

关键词

阿尔茨海默病, 血压, $A\beta$, tau蛋白

Study on the Effect of Blood Pressure on the Physiological Mechanism of Alzheimer's Disease

Sixian Xu^{1*}, Yixin Yang¹, Zixia Chen¹, Yingyu Yang¹, Junning Wang¹, Yusheng Su^{1,2#}

¹School of Medicine, Ningde Normal University, Ningde Fujian

²Key Laboratory of Toxicology and Drug Toxicology, Ningde Normal University, Ningde Fujian

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 许斯贤, 杨亿馨, 陈紫霞, 杨颖瑜, 王筠柠, 苏裕盛. 血压对阿尔茨海默病生理机制的影响研究[J]. 临床医学进展, 2022, 12(11): 10059-10066. DOI: 10.12677/acm.2022.12111451

Abstract

Alzheimer's Disease (AD) is the most common sporadic neurodegenerative disease. It is characterized by memory loss and rapidly develops into personality changes, language problems and other symptoms, resulting in the loss of the ability to carry out daily activities and ultimately individual death. Although significant progress has been made in understanding the disease process, the exact pathophysiological mechanism remains elusive. In terms of treatment, there is no drug that can directly correspond to it and the clinical effect is not significant. Therefore, it is essential to carry out non-drug interventions to improve cognitive function and delay the process of AD, and at the same time, it is important to achieve early detection, early diagnosis and early treatment of AD. The pathogenesis of AD is amyloid protein β ($A\beta$). Excessive extracellular plaque deposition, microtubule associated protein tau aggregation in the form of filaments in neurons, the induction of neuroinflammation and the invasion of autoantibodies into brain tissue, etc., these abnormal physiological phenomena have reduced cognitive and memory functions. According to the current research of relevant authorities, abnormal blood pressure is one of the common preventable risk factors of AD, and there is a certain relationship between maintaining the dynamic balance of blood pressure within the normal range and reducing the risk of AD. Research shows that controlling the dynamic balance of blood pressure can clear the neuroinflammation caused by blood pressure, reduce the incidence of cerebrovascular accidents and hypertension, control the levels of diastolic and systolic blood pressure, and protect the blood brain barrier, which play a very important role in preventing and improving cognitive function. Therefore, controlling the dynamic balance of blood pressure is considered as a treatment and prevention measure for AD before, during and after clinical treatment. Regular blood pressure monitoring has a certain degree of promotion significance.

Keywords

Alzheimer's Disease, Blood Pressure, $A\beta$, Tau Protein

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

失智症是指认知能力的任何下降,其严重程度足以干扰独立的日常功能[1]。2018年,据估计全球约有5000万人患有失智症,预计到2050年将增加两倍,其中三分之二生活在低收入和中等收入国家。最新数据估计,到2050年,欧洲的失智症患病率将翻一番[2]。AD是最常见的失智类型,发病率占最大比重为老年人,而外伤性脑损伤和脑肿瘤是年轻人的常见原因[1]。AD是一种遗传性和散发性神经退行性疾病,在其原型表现中会导致遗忘性认知障碍,而在其不太常见的变体中会导致非遗忘性认知障碍[3]。AD的特点是记忆力减退,并迅速发展为人格改变和语言问题等症状,导致丧失进行日常活动的 ability,最终导致个体死亡[4]。诊断出的AD会在大约8~10年内进展,但这种疾病的最初事件可能会提前20年发生。在所有AD病例中,超过95%的病例在65岁或以上的成年人中散发,定义为迟发性AD[5]。AD在65岁之前发病(早发)是不寻常的,见于不到10%的AD患者。老龄化是导致AD的主要因素;然而,引

发这种疾病的最初原因尚不清楚。科学证据表明：尤其是迟发性 AD，不是单一事件的结果，而是由于风险因素与缺乏保护因素的结合而出现的[6]。它是中年和晚年获得认知障碍的常见原因，但其临床影响会因其他神经退行性和脑血管疾病而改变[3]。AD 在 2019 年被正式列为美国第六大死因，在 2020 年和 2021 年被列为第七大死因，当时 COVID-19 进入十大死因行列。在 65 岁及以上的美籍人士中，AD 仍然是第五大死因[7]。

尽管在了解疾病过程方面取得了重大进展，但确切的病理生理机制仍然难以捉摸。淀粉样蛋白假说是领先的理论，其中 A β 的清除受损被认为是疾病过程的基础[8]。此外，AD 的主要神经病理学特征是细胞外 A β 斑块沉积和过度磷酸化 Tau 的细胞内神经原纤维缠结(NFT) [9]。有研究表明，细胞外 A β 和细胞内神经原纤维缠结的积累，导致神经元死亡并导致认知障碍[10]。有毒的 A β 40 和 A β 42 由 A β 前体蛋白产生，后者是一种在内质网(Endoplasmic reticulum, ER)中折叠和修饰的跨膜蛋白。ER 是几乎所有蛋白质合成和加工的主要细胞器，也是 Ca²⁺的主要细胞来源。在应激条件下，包括肌醇酶 1、蛋白激酶 C 样 ER 激酶和激活转录因子 6 在内的三种主要 ER 途径被激活，导致 ER 内腔内未折叠或错误折叠的蛋白质积累，从而导致神经元死亡现象的发生[11]。现在可以通过 CSF、血浆和正电子发射断层扫描(PET)以良好的精度测量 tau 和淀粉样蛋白相关的 AD 病理变化[12]。同时，在生物学上，AD 的定义是存在特定的神经病理学特征，即 A β 的细胞外沉积形成神经元内神经原纤维缠结和聚集的过度磷酸化 tau 蛋白。通过研究 AD 的细胞间分子机制，研究人员发现 A β 前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)裂解形式和微管结合蛋白 tau 是 AD 病理学中的三个重要致病分子[13]。

截至 2019 年 5 月，1081 例阿尔茨海默病药物试验已经完成，为寻找有效的治疗方法已经付出了巨大努力，但迄今为止都没有成功[14]。在过去十年中，超过 200 种有前途的候选药物在临床试验中失败，这表明该疾病及其原因可能非常复杂[15]。但药物重新定位和再利用可以加强传统的药物开发工作，并可以加速为 AD 失智和轻度认知障碍患者确定新的治疗方法[16]。据观察性研究表明，使用抗高血压药物与降低 AD 的风险有关。通过抗高血压药物降低血压的遗传暴露与降低 AD 的风险相关，钙通道阻断剂(calcium channel blockers, CCB)可能是一种有前途的 AD 预防策略[17]。

2. AD 的发病机制

2.1. A β 的细胞外斑块沉积

AD 的组织病理学特征是细胞内神经纤维缠结和细胞外老年斑的形成，老年斑由 A β 与铜、铁或锌等金属离子聚集而成。氧化还原活性金属离子，例如铜，当与 A β 结合时，可以催化活性氧的生成。由此产生的活性氧，尤其是最活泼的羟基自由基，可能会对 A β 本身和周围分子(蛋白质、脂质等)造成氧化损伤[18]。载脂蛋白 E(APOE) ϵ 4 单倍型是迟发性 AD 的主要遗传风险变异体，可增加人体皮质中的 A β 沉积，实验表明，在没有 A β 沉积物的情况下，皮质 A β 与更快的认知衰退有关，这支持了皮质可溶性 A β 在衰老中作为神经毒剂的作用[19]。也有证据表明 A β 产生的增加是神经炎症的直接结果。 β 和 γ 分泌酶活性的增加可能是淀粉样蛋白生成增加的原因之一。研究发现表明脂多糖增强的炎症反应可以通过增强 β 和 γ 分泌酶活性来影响 APP 加工，从而影响淀粉样蛋白的生成[20]。另外，作为淀粉样蛋白假说的补充，过度暴露于微生物感染可能会加速 A β 原纤维化，从而导致大脑中的淀粉样变性[21]。

2.2. tau 蛋白

Tau 以细丝形式在神经元内聚集是 AD 的特征之一[22]。Tau 蛋白基因位于 17 染色体长臂。正常人中由于 Tau 蛋白 mRNA 剪辑方式不同，可表达出 6 种同分异构体。Tau 蛋白为含磷酸基蛋白，正常成熟脑中 tau 蛋白分子含 2~3 个磷酸基。而 AD 患者脑的 tau 蛋白则异常过度磷酸化，每分子 tau 蛋白可含 5~9

个磷酸基, 并丧失正常生物功能。Tau 蛋白是从猪脑提取物中分离出来的, 它是一种热稳定、高度可溶的蛋白质, 对于微管(MT)组装至关重要[23]。Tau 在多个位点被多种 tau 激酶磷酸化[22]。Tau 在 Ser199、Ser202/Thr205 和 Ser422 的磷酸化水平在健康对照组和 Braak I-IV 期 AD 患者中相当, 但在等皮质和经内嗅皮质的 Braak V/VI 期增加。只有 Tyr18 和 Thr231 的 tau 磷酸化在 Braak III/IV 阶段的经鼻区域显着增加, 并且随着 Braak 阶段的增加而进一步增加[24]。研究表明, 在神经细胞中表达 P301S 突变人类 tau 的转基因小鼠表现出 tau 病变的基本特征。将这种 P301S 小鼠的脑提取物注射到表达野生型人类 tau 的转基因小鼠的大脑中, 会诱导野生型人类 tau 组装成细丝, 并将病理从注射部位扩散到邻近的大脑区域。加上对 AD 缠结的定型阶段发展的观察, 这表明 tau 聚集体的朊病毒样模板和传播是疾病进展的核心[25]。

2.3. 神经炎症发病机制

神经炎症不仅仅是 AD 的重要推手, 同时也是 AD 发展过程中不可或缺的关键上游机制。通过研究发现 AD 与免疫和炎症反应参与 MS 的发病机制有关联, 浸润性中性粒细胞、异质单核细胞和 T 细胞亚群会在 MS 和 AD 中使用类似的机制迁移到中枢神经系统(Central Nervous System, CNS)并诱导神经炎症和组织损坏[26]。而且越来越多的证据表明, 神经炎症是 AD 的关键标志, 中枢先天免疫细胞(小胶质细胞和星形胶质细胞)在 CNS 中具有神经炎症的主要作用, 其中小胶质细胞是一种存在于大脑中的巨噬细胞, 在 AD 的进展中会产生有益的神经炎症反应和有害的神经毒性作用[27]。而且 tau 蛋白的变化途径并不是基于 tau 发展的网络, 而是基于小胶质细胞网络, 这说明小胶质细胞是 AD 进展的重要推手。不仅如此, 神经炎症还会导致 A β 产生的增加。

2.4. 自身免疫的作用

AD 的自身免疫假说很少受到关注。动物模型和人体尸检研究表明, 病理性自身抗体一旦进入中枢神经系统, 可能会靶向脑蛋白以促进小胶质细胞介导的炎症, 从而导致 AD 中的神经退行性变。自身抗体可能在 AD 中发挥双重作用, 要么通过自身免疫反应诱导组织损伤发挥神经毒性作用, 要么通过促进淀粉样蛋白清除和抑制毒性聚集发挥保护作用[28]。证据显示 AD 患者的血脑屏障破坏。例如, APOE 的 ϵ 4 变体的存在是发生 AD 的危险因素; 这种蛋白质已被证明会导致血脑屏障加速破坏和脑微血管损伤, 这可能是由于它破坏了 APOE 受体介质 sortilin 的神经保护作用。受损的血脑屏障可能为自身抗体侵入脑组织提供更多途径[29]。

3. 血压与 AD 的生理机制

目前发现许多血管危险因素即血压与收缩舒张压都会影响或者是增加老年人患有 AD 的风险。现有一些研究表明血管危险因素和疾病与更快的进展速度有关包括脑血管意外和收缩期高血压[30]。

高血压影响全球超过 10 亿人并且是认知能力下降、脑血管疾病和失智的危险因素。减少血管危险因素和高血压尤其可以显着降低认知障碍的发生率[31]。流行病学数据已确定高血压是脑小血管缺血性疾病的主要危险因素, 尤其是白质病变的发展[32]。高血压不仅会破坏脑血管的结构和功能, 导致对认知功能至关重要的损伤, 并可能促进 AD 的发病。据估计, 30%至 60%的 AD 和相关失智患者的血管发现导致其认知障碍, 而 40%至 80%的失智患者可能存在 AD 病理病因归类为血管性[32]。最近的一项孟德尔随机化研究报告称, 高血压与失智症的风险降低有因果关系。高血压会导致执行功能、视觉空间运动技能、延迟回忆测试表现、单词流利度和记忆能力下降更大[33]。

高血压与神经系统疾病之间的关系是复杂的, 在不同阶段血压的高低对患有 AD 的风险程度不同。要考虑到患者是否患有高血压或者是以前长时间有高血压。除了评估常见的血管危险因素外, 还应尝

试动态血压监测,以排除可能导致脑灌注不足的白大衣高血压和长期低血压动态测量提供了更可靠的通常血压指标并比临床测量更准确地预测结果。已发现至少在轻度至中度失智中可以耐受动态监测[34]。中年高血压和晚年低血压的模式可能代表后来认知能力下降和失智的危险因素。特定的血压特征对血管和AD特异性病理产生独特的影响,因此可能对AD和脑血管疾病的风险产生不同的影响[35]。除了血压直接影响AD外,收缩压和舒张压也有影响。收缩压和舒张压的升高都与更多的白质病变相关,白质病变是血管损伤的指标[36]。强化收缩压(SBP)控制可显著降低轻度认知障碍的发生率,但不会降低AD的发生率[31]。舒张压越大,纵向平均和区域分数各向异性降低,平均和区域平均扩散率、径向扩散率和轴向扩散率增加越大,平均细胞内体积分数下降幅度越大,细胞内体积分数的增加越大[33]。而血压造成AD的主要原因是血压造成的神经炎症,最终造成的。神经炎症和突触退行性变是AD的主要神经病理标志YKL-40与MC和NC的症状发作和年龄的预期年数呈正相关,随着预期症状发作的临近,MC中的YKL-40水平增加[37]。脑脊液中的神经颗粒蛋白和YKL-4分别是新发现的突触损伤和小胶质细胞激活的标记物[38]。这些标记可以突出显示随着疾病进展在AD大脑中发生的状态和阶段相关变化。这些生物标志物的组合不仅有助于临床前诊断,还有助于识别疾病发作期间的早期大脑变化[39]。并且肠道微生物群组成的改变取决于肠道屏障通透性的增加和免疫细胞激活,导致血脑屏障功能受损,从而促进神经炎症、神经元丢失、神经损伤,最终导致AD[40]。适当控制血压可以改善或减少患有AD的概率。

4. 常见稳定血压的方式

4.1. 药物控制

尼莫地平(nimodipine)是一种异丙基钙通道阻滞剂,可以很容易地穿过血脑屏障。它的主要作用是减少开放通道的数量,从而限制钙离子流入细胞[41]。尼莫地平对于AD的疗效现在已进行了多组随机对照试验中来进行了一系列的测试。实验发现,对于退行性和多发性梗死性失智以及混合性失智患者,尼莫地平有一些短期获益的证据,主要用于认知功能和整体印象的测量[41]。一系列的研究表明,尼莫地平给药后,AD症状的缓解可能是由于抗炎作用,并指出尼莫地平作为中枢作用的抗炎药的新靶向。该化合物可减少各种有毒条件下的神经元变性,可能可以改善老年动物和脑功能受损的老年人的认知[42]。血管紧张素II受体阻滞剂(Angiotensin Receptor Blocker, ARB)类降压药可以预防由AD,中风和代谢综合征引起的认知障碍[43]。氯沙坦可以缓解AD小鼠模型中的脑血管和认知缺陷,这与一些临床证据表明AD发病和进展减少一致。因此,ARB的选择可能对罹患AD的高危血管疾病患者的治疗效果至关重要[44]。普萘洛尔(propranolol)为非选择性 β_1 与 β_2 肾上腺素受体阻滞剂,现也有了新用途。研究表明,短期普萘洛尔强化治疗对可能或可能的AD并发破坏性行为的疗养院居民的整体行为状态似乎具有适度的有效性和良好的耐受性[45]。因为抗高血压药对于AD的治疗具有不断地争议,所以多种临床试验检测开展进行证明。在AD的Tg2576小鼠模型中研究了用抗高血压普萘洛尔治疗,在实验中产生的效应伴随着胰岛素降解酶的表达增加。突触病理学标志物的变化,也被普萘洛尔治疗抵消[46]。

4.2. 饮食控制

由于缺乏有效的预防和治疗策略,新出现的证据表明,饮食和代谢干预可能潜在地针对这些问题。生酮饮食是一种非常高脂肪,低碳水化合物的饮食,具有类似禁食的效果,使身体进入酮症状态。酮体的存在对衰老的脑细胞具有神经保护作用[47]。生酮饮食可以通过提供酮作为补充能量来源来减轻葡萄糖代谢受损的影响。此外,这种饮食可能有助于减少淀粉样蛋白斑块的积累,同时逆转 $A\beta$ 毒性[48]。抗炎饮食模式,如地中海饮食和停止高血压的饮食方法(Dietary Approaches to Stop Hypertension, DASH)可能是神经保护性的。饮食可能通过几种炎症途径影响认知衰老。因此摄取一定的营养,可以调节免疫系统,

并可能改变与 AD 发病机制和神经变性进展有关的神经炎症过程[49]。

4.3. 运动控制

另外, 虽然没有一致意见, 但越来越多的证据支持定期体育锻炼对预防 AD 以及受影响患者的认知能力下降的价值。定期体育锻炼已被证明对参与 AD 发病机制的传统心血管危险因素(例如血管血流量减少、糖尿病)有益[50]。虹膜素是一种由体育锻炼刺激的肌因子, 来自纤连蛋白 III 型结构域含蛋白 5 (FNDC5) 跨膜蛋白, 在大脑中具有神经保护作用[51]。AD 早期的有氧运动与功能能力的益处相关。与运动相关的心肺健康收益与记忆力的改善和海马萎缩的减少有关, 这表明心肺健康增益对于驱动大脑益处可能很重要[52]。

5. 结论与展望

控制血压有助于健康老年人降低患 AD 的风险, 减缓认知障碍的进展。伴有血管类疾病的老年人在一定的程度上适当应用降血压的药物, 对于执行功能、视觉空间运动技能和记忆能力更具有保护作用。总体来说, 控制血压有望成为一种有研究前景、直接方便的干预治疗方法, 可以显著降低认知障碍的发生率, 降低失智以及 AD 的发病风险。通过研究血压与 AD 的生理机制影响研究, 加速为 AD 失智和轻度认知障碍患者确定新的治疗方法, 同时从临床用药方面上分析, 降血压药对脑功能受损的老年人出现的认知降低现象具有一定的改善作用。目前调控血压改善认知功能的生理机制已经备受关注, 通过清除血压造成的神经炎症、减少脑血管意外和高血压的发生率、控制舒张压和收缩压的水平以及保护血脑屏障, 可以从一定程度上预防和改善认知水平。

基金项目

本文获宁德师范学院引进人才项目基金(2019Y20)及 2021 年福建省社科基金西部扶持项目(FJ2021X023)支持。

参考文献

- [1] Gale, S.A., Acar, D. and Daffner, K.R. (2018) Dementia. *The American Journal of Medicine*, **131**, 1161-1169. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.01.022>
- [2] Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., Holstege, H., Chetelat, G., Teunissen, C.E., Cummings, J. and van der Flier, W.M. (2021) Alzheimer's Disease. *The Lancet*, **397**, 1577-1590. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4)
- [3] Knopman, D.S., Amieva, H., Petersen, R.C., Chetelat, G., Holtzman, D.M., Hyman, B.T., Nixon, R.A. and Jones, D.T. (2021) Alzheimer Disease. *Nature Reviews Disease Primers*, **7**, Article No. 33. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00269-y>
- [4] Pasic, M.D., Diamandis, E.P., McLaurin, J., Holtzman, D.M., Schmitt-Ulms, G. and Quirion, R. (2011) Alzheimer Disease: Advances in Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. *Clinical Chemistry*, **57**, 664-669. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.161828>
- [5] Tecalco-Cruz, A.C., Ramirez-Jarquín, J.O., Alvarez-Sanchez, M.E. and Zepeda-Cervantes, J. (2020) Epigenetic Basis of Alzheimer Disease. *World Journal of Biological Chemistry*, **11**, 62-75. <https://doi.org/10.4331/wjbc.v11.i2.62>
- [6] Sanchez-Sarasua, S., Fernandez-Perez, I., Espinosa-Fernandez, V., Sanchez-Perez, A.M. and Ledesma, J.C. (2020) Can We Treat Neuroinflammation in Alzheimer's Disease? *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 8751. <https://doi.org/10.3390/ijms21228751>
- [7] (2022) 2022 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's & Dementia*, **18**, 700-789. <https://doi.org/10.1002/alz.12638>
- [8] Kapadia, A., Mirrahimi, A. and Dmytriw, A.A. (2020) Intersection between Sleep and Neurovascular Coupling as the Driving Pathophysiology of Alzheimer's Disease. *Medical Hypotheses*, **144**, Article ID: 110283. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110283>
- [9] Vaz, M. and Silvestre, S. (2020) Alzheimer's Disease: Recent Treatment Strategies. *European Journal of Pharmacol-*

- ogy, **887**, Article ID: 173554. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173554>
- [10] Gupta, G.L. and Samant, N.P. (2021) Current Druggable Targets for Therapeutic Control of Alzheimer's Disease. *Contemporary Clinical Trials*, **109**, Article ID: 106549. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2021.106549>
- [11] Ansari, N. and Khodagholi, F. (2013) Molecular Mechanism Aspect of ER Stress in Alzheimer's Disease: Current Approaches and Future Strategies. *Current Drug Targets*, **14**, 114-122. <https://doi.org/10.2174/138945013804806532>
- [12] Mcdade, E.M. (2022) Alzheimer Disease. *Continuum (Minneapolis)*, **28**, 648-675. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001131>
- [13] Cheng, X., Song, C., Du, Y., Gaur, U. and Yang, M. (2020) Pharmacological Treatment of Alzheimer's Disease: Insights from *Drosophila melanogaster*. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 4621. <https://doi.org/10.3390/ijms21134621>
- [14] Norins, L.C. (2019) Predicted Economic Damage from a Quick, Simple Alzheimer's Disease Cure. *Medical Hypotheses*, **133**, Article ID: 109398. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.109398>
- [15] Gregory, J., Vengalasetti, Y.V., Bredesen, D.E. and Rao, R.V. (2021) Neuroprotective Herbs for the Management of Alzheimer's Disease. *Biomolecules*, **11**, Article No. 543. <https://doi.org/10.3390/biom11040543>
- [16] Ballard, C., Aarsland, D., Cummings, J., O'Brien, J., Mills, R., Molinuevo, J.L., Fladby, T., Williams, G., Doherty, P., Corbett, A. and Sultana, J. (2020) Drug Repositioning and Repurposing for Alzheimer Disease. *Nature Reviews Neurology*, **16**, 661-673. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0397-4>
- [17] Ou, Y.N., Yang, Y.X., Shen, X.N., Ma, Y.H., Chen, S.D., Dong, Q., Tan, L. and Yu, J.T. (2021) Genetically Determined Blood Pressure, Antihypertensive Medications, and Risk of Alzheimer's Disease: A Mendelian Randomization Study. *Alzheimer's Research & Therapy*, **13**, Article No. 41. <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00782-y>
- [18] Cheignon, C., Tomas, M., Bonnefont-Rousselot, D., Faller, P., Hureau, C. and Collin, F. (2018) Oxidative Stress and the Amyloid Beta Peptide in Alzheimer's Disease. *Redox Biology*, **14**, 450-464. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.10.014>
- [19] Yu, L., Petyuk, V.A., Tasaki, S., Boyle, P.A., Gaiteri, C., Schneider, J.A., De Jager, P.L. and Bennett, D.A. (2019) Association of Cortical Beta-Amyloid Protein in the Absence of Insoluble Deposits with Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*, **76**, 818-826. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.0834>
- [20] Webers, A., Heneka, M.T. and Gleeson, P.A. (2020) The Role of Innate Immune Responses and Neuroinflammation in Amyloid Accumulation and Progression of Alzheimer's Disease. *Immunology & Cell Biology*, **98**, 28-41. <https://doi.org/10.1111/imcb.12301>
- [21] Eimer, W.A., Vijaya, K.D., Navalpur, S.N., et al. (2018) Alzheimer's Disease-Associated Beta-Amyloid Is Rapidly Seeded by Herpesviridae to Protect against Brain Infection. *Neuron*, **99**, 56-63. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.06.030>
- [22] Simic, G., Babic, L.M., Wray, S., et al. (2016) Tau Protein Hyperphosphorylation and Aggregation in Alzheimer's Disease and Other Tauopathies, and Possible Neuroprotective Strategies. *Biomolecules*, **6**, Article No. 6. <https://doi.org/10.3390/biom6010006>
- [23] Guo, T., Noble, W. and Hanger, D.P. (2017) Roles of Tau Protein in Health and Disease. *Acta Neuropathologica*, **133**, 665-704. <https://doi.org/10.2174/138945013804806532>
- [24] Hamano, T., Enomoto, S., Shirafuji, N., Ikawa, M., Yamamura, O., Yen, S.H. and Nakamoto, Y. (2021) Autophagy and Tau Protein. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 7475. <https://doi.org/10.3390/ijms22147475>
- [25] Goedert, M., Spillantini, M.G. and Crowther, R.A. (2015) A Brief History of Tau. *Clinical Chemistry*, **61**, 1417-1418. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.245142>
- [26] Rossi, B., Santos-Lima, B., Terrabuio, E., Zenaro, E. and Constantin, G. (2021) Common Peripheral Immunity Mechanisms in Multiple Sclerosis and Alzheimer's Disease. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 639369. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.639369>
- [27] Park, J., Baik, S.H., Mook-Jung, I., Irimia, D. and Cho, H. (2019) Mimicry of Central-Peripheral Immunity in Alzheimer's Disease and Discovery of Neurodegenerative Roles in Neutrophil. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article No. 2231. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02231>
- [28] Lim, B., Prassas, I. and Diamandis, E.P. (2021) Alzheimer Disease Pathogenesis: The Role of Autoimmunity. *The Journal of Applied Laboratory Medicine*, **6**, 756-764. <https://doi.org/10.1093/jalm/jfaa171>
- [29] Bertholf, R.L. (2021) Is Alzheimer Disease an Autoimmune Disorder? *The Journal of Applied Laboratory Medicine*, **6**, 588-591. <https://doi.org/10.1093/jalm/jfaa235>
- [30] Musicco, M., Palmer, K., Salamone, G., Lupo, F., Perri, R., Mosti, S., Spalletta, G., di Iulio, F., Pettenati, C., Cravello, L. and Caltagirone, C. (2009) Predictors of Progression of Cognitive Decline in Alzheimer's Disease: The Role of

- Vascular and Sociodemographic Factors. *Journal of Neurology*, **256**, 1288-1295. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5116-4>
- [31] Sproviero, W., Winchester, L., Newby, D., *et al.* (2021) High Blood Pressure and Risk of Dementia: A Two-Sample Mendelian Randomization Study in the UK Biobank. *Biological Psychiatry*, **89**, 817-824. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.12.015>
- [32] Nasrallah, I.M., Pajewski, N.M., Auchus, A.P., *et al.* (2019) Association of Intensive vs Standard Blood Pressure Control with Cerebral White Matter Lesions. *JAMA*, **322**, 524-534. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.10551>
- [33] Takeuchi, H. and Kawashima, R. (2022) Effects of Diastolic Blood Pressure on Brain Structures and Cognitive Functions in Middle and Old Ages: Longitudinal Analyses. *Nutrients*, **14**, Article No. 2464. <https://doi.org/10.3390/nu14122464>
- [34] Harrison, J.K., Van Der Wardt, V., Conroy, S.P., *et al.* (2016) New Horizons: The Management of Hypertension in People with Dementia. *Age Ageing*, **45**, 740-746. <https://doi.org/10.1093/ageing/afw155>
- [35] Walker, K.A., Sharrett, A.R., Wu, A., *et al.* (2019) Association of Midlife to Late-Life Blood Pressure Patterns with Incident Dementia. *JAMA*, **322**, 535-545. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.10575>
- [36] Launer, L.J. (2019) Blood Pressure Control as an Intervention to Prevent Dementia. *The Lancet Neurology*, **18**, 906-908. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30288-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30288-1)
- [37] Thordardottir, S., Almkvist, O., Johansson, C., *et al.* (2020) Cerebrospinal Fluid ykl-40 and Neurogranin in Familial Alzheimer's Disease: A Pilot Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, **76**, 941-953. <https://doi.org/10.3233/JAD-191261>
- [38] Hellwig, K., Kvartsberg, H., Portelius, E., *et al.* (2015) Neurogranin and ykl-40: Independent Markers of Synaptic Degeneration and Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, **7**, Article No. 74. <https://doi.org/10.1186/s13195-015-0161-y>
- [39] Dhiman, K., Blennow, K., Zetterberg, H., Martins, R.N. and Gupta, V.B. (2019) Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Understanding Multiple Aspects of Alzheimer's Disease Pathogenesis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **76**, 1833-1863. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03040-5>
- [40] Megur, A., Baltriukiene, D., Bukelskiene, V. and Burokas, A. (2020) The Microbiota-Gut-Brain Axis and Alzheimer's Disease: Neuroinflammation Is to Blame? *Nutrients*, **13**, Article No. 37. <https://doi.org/10.3390/nu13010037>
- [41] Lopez-Arrieta, J.M. and Birks, J. (2000) Nimodipine for Primary Degenerative, Mixed and Vascular Dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 3, D147. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000147>
- [42] de Jonge, M.C. and Traber, J. (1993) Nimodipine: Cognition, Aging, and Degeneration. *Clinical Neuropharmacology*, **16**, S25-S30. <https://doi.org/10.1097/00002826-199316001-00004>
- [43] Dobarro, M., Gerenu, G. and Ramirez, M.J. (2013) Propranolol Reduces Cognitive Deficits, Amyloid and Tau Pathology in Alzheimer's Transgenic Mice. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, **16**, 2245-2257. <https://doi.org/10.1017/S1461145713000631>
- [44] Trigian, L.J., Royea, J., Lacalle-Aurioles, M., Tong, X.K. and Hamel, E. (2018) Pleiotropic Benefits of the Angiotensin Receptor Blocker Candesartan in a Mouse Model of Alzheimer Disease. *Hypertension*, **72**, 1217-1226. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11775>
- [45] de Oliveira, F.F., Bertolucci, P.H., Chen, E.S. and Smith, M.C. (2014) Brain-Penetrating Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Cognitive Change in Patients with Dementia Due to Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, **42**, S321-S324. <https://doi.org/10.3233/JAD-132189>
- [46] Zhang, B., Li, W., Zhuo, Y., *et al.* (2021) L-3-n-butylphthalide Effectively Improves the Glymphatic Clearance and Reduce Amyloid-Beta Deposition in Alzheimer's Transgenic Mice. *Journal of Molecular Neuroscience*, **71**, 1266-1274. <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01752-z>
- [47] Morris, J.K., Vidoni, E.D., Johnson, D.K., *et al.* (2017) Aerobic Exercise for Alzheimer's Disease: A Randomized Controlled Pilot Trial. *PLOS ONE*, **12**, e170547. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170547>
- [48] Valenzuela, P.L., Castillo-Garcia, A., Morales, J.S., *et al.* (2020) Exercise Benefits on Alzheimer's Disease: State-of-the-Science. *Ageing Research Reviews*, **62**, Article ID: 101108. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101108>
- [49] Mcgrattan, A.M., Mcguinness, B., Mckinley, M.C., *et al.* (2019) Diet and Inflammation in Cognitive Ageing and Alzheimer's Disease. *Current Nutrition Reports*, **8**, 53-65. <https://doi.org/10.1007/s13668-019-0271-4>
- [50] Rusek, M., Pluta, R., Ulaemek-Koziol, M. and Czuczwar, S.J. (2019) Ketogenic Diet in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 3892. <https://doi.org/10.3390/ijms20163892>
- [51] Broom, G.M., Shaw, I.C. and Rucklidge, J.J. (2019) The Ketogenic Diet as a Potential Treatment and Prevention Strategy for Alzheimer's Disease. *Nutrition*, **60**, 118-121. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.10.003>
- [52] de Freitas, G.B., Lourenco, M.V. and De Felice, F.G. (2020) Protective Actions of Exercise-Related fndc5/irisin in Memory and Alzheimer's Disease. *Journal of Neurochemistry*, **155**, 602-611. <https://doi.org/10.1111/jnc.15039>